

MAGDALENA K. JABŁOŃSKA

Podprogowy przewlekły stan zapalny – przyczyna czy skutek występowania chorób i starzenia się organizmu?

Subliminal Chronic Inflammation – Cause or Consequence of Disease and Aging?

Zakład Zdrowia i Środowiska, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kraków

Streszczenie

Starzejący się organizm jest bardziej podatny na wiele chorób, a przewlekły stan zapalny stanowi dodatkowo niezależny czynnik zwiększający ryzyko zachorowalności oraz umieralności. Wywołany jest kilkukrotnym zwiększeniem stężenia krążących w krwiobiegu cytokin prozapalnych, markerów stanu zapalnego oraz białek ostrej fazy. Przewlekły stan zapalny towarzyszy licznym chorobom związanym z wiekiem, np. chorobom układu krążenia, otyłości, cukrzycy, demencji, chorobom zwyrodnieniowym stawów, osteoporozie, miażdżycy, nowotworom. Skutkiem przewlekłego stanu zapalnego jest niewydolność układu immunologicznego. Celem pracy jest charakterystyka przewlekłego podprogowego stanu zapalnego oraz skutków zdrowotnych wynikających z jego występowania u osób starszych. Analiza opiera się na przeglądzie piśmiennictwa i dotychczasowych badań w dziedzinie immunologii oraz gerontologii. Przeprowadzone dotąd badania wskazują na to, że większe stężenia cytokin prozapalnych mogą stanowić czynnik ryzyka wielu zespołów chorobowych, co w rezultacie może doprowadzić do szybko postępującej niepełnosprawności, a nawet zgonu. Ze względu na zwiększającą się liczbę osób starszych w wielu społeczeństwach ważne jest podjęcie działań mających na celu lepsze poznanie oraz zrozumienie mechanizmu powstawania stanu zapalnego, który inicjuje procesy starzenia, a to z kolei wiąże się z występowaniem wielu chorób pojawiających się wraz z wiekiem. Poznanie patogenetyki stanu zapalnego pozwoli na podjęcie działań przyczyniających się do jego zahamowania na wczesnym etapie oraz złagodzenia objawów choroby bądź ich całkowitego wyeliminowania. Wszystkie te działania mogą poprawić jakość życia pacjentów i zmniejszyć koszty hospitalizacji (Piel. Zdr. Publ. 2015, 5, 1, 73–79).

Słowa kluczowe: łagodny przewlekły stan zapalny, starzenie się organizmu, choroby związane z wiekiem, układ immunologiczny.

Abstract

Aging body is more susceptible to many diseases, and chronic inflammation is an independent element which increases the risk of morbidity and mortality. It is caused by an increase in levels of circulating pro-inflammatory cytokines, markers of inflammation and acute-phase proteins. Chronic inflammation occurs simultaneously with many diseases, for example cardiovascular disease, obesity, diabetes, dementia, arthrosis, osteoporosis, atherosclerosis or cancer. A consequence of chronic inflammation is the failure of the immune system. The aim of this article is to characterize chronic low-grade inflammation and health consequences of this state in the elderly. The analysis is based on a review of the existing literature and current research in the field of immunology and gerontology. Studies indicate that higher concentrations of pro-inflammatory cytokines may be a risk factor for many illnesses, which can lead to rapidly progressive disability and even death. Due to the increasing number of elderly people in many societies, it is important to undertake activities aiming to more comprehensive knowledge and better understanding of the mechanism of inflammation, which initiates the process of aging and this in turn being associated with many diseases which appear with aging. Understanding the pathogenesis of inflammation permits to undertake activities leading to early stage inhibition and thus alleviation of symptoms of diseases or their complete elimination. All these activities thereby contribute to the improvement of the quality of life of patients and reduce hospital costs (Piel. Zdr. Publ. 2015, 5, 1, 73–79).

Key words: immune system, chronic low-grade inflammation, aging process, aging-associated diseases.

Senescencja, czyli starzenie komórkowe, jest głównym zjawiskiem w okresie starzenia się organizmu ludzkiego. Nie obejmuje wszystkich komórek organizmu w jednakowym stopniu i przebiega etapowo. Proces ten wywołuje zarówno zmiany w liczbie komórek, jak i zmiany dotyczące ich morfologii, a także efektywności pracy przez wpływ na funkcje, jakie powinny spełniać [1].

Mimo że starzenie się jest zjawiskiem naturalnym i fizjologicznym, niebędącym chorobą, to w jego wyniku słabnący organizm jest bardziej podatny na wiele chorób, a przewlekły stan zapalny stanowi dodatkowo niezależny czynnik zwiększający ryzyko zachorowalności oraz umieralności. Udowodniono, że przewlekły stan zapalny towarzyszy licznym chorobom związanym z wiekiem, np. chorobom układu krążenia, otyłości, cukrzycy, demencji i chorobom zwyrodnieniowym stawów.

Występowanie stanu zapalnego u ludzi potencjalnie zdrowych, u których nie rozpoznano choroby przewlekłej może sugerować, że jest on przyczyną chorób pojawiających się wraz z wiekiem. Ze względu jednak na istniejące rozbieżności oraz brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy stan zapalny stanowi przyczynę lub raczej skutek występujących zaburzeń, nadal trwają intensywne badania dążące do wyjaśnienia tego zjawiska [2].

Celem pracy jest charakterystyka przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu oraz skutków zdrowotnych wynikających z jego częstego występowania u osób starszych. Aby opisać stan zapalny, należy rozpocząć od charakterystyki jego głównych markerów, jakimi są przede wszystkim interleukina 6, białko C reaktywne oraz czynnik martwicy nowotworu TNF- α . Kolejna część artykułu nawiązuje do chorób, którym towarzyszy stan zapalny. Zmiany pojawiające się w obrębie układu immunologicznego mogą indukować występowanie wielu chorób, szczególnie związanych z metabolizmem organizmu oraz innych, np.: reumatoidalnego zapalenia stawów, nowotworów, niedokrwistości, choroby Alzheimera i miażdżycy.

Istnienie przewlekłego podprogowego stanu zapalnego pojawiającego się na skutek starzenia się organizmu potwierdza badanie Fagiolo, który zaobserwował większe stężenie cytokin prozapalnych wydzielanych przez mononuklearne komórki krwi obwodowej u osób starszych w porównaniu z osobami w młodym wieku [3]. Franceschi określił to zjawisko jako *inflammaging*, a następnie rozbudował to określenie, rozszerzając je o tzw. siećową teorię starzenia. Teoria ta wyjaśnia, że w okresie ewolucji doszło do wykształcenia mechanizmów obronnych skierowanych przeciwko czynnikom szkodliwym. Są to np. mechanizmy naprawy DNA, enzymatyczny i nieenzymatyczny system antyoksydacyjny lub też białka szoku cieplnego. Wymienio-

ne przystosowania ewolucyjne oraz wiele innych tworzą ściśle związane ze sobą elementy stanowiące sieć komórkowego systemu obrony. Uszkodzenie któregoś z elementów sieci burzy równowagę komórki, doprowadzając do zaburzeń funkcjonowania tkanek i narządów [4]. Z kolei uszkodzenie tkanek i narządów wiąże się z narażeniem na oddziaływanie antygenów, co nasila działanie makrofagów oraz komórek zależnych występujących w większości tkanek i narządów. Zachwianie równowagi między sieciami zapalnymi i przeciwzapalnymi skutkuje przewlekłym stanem zapalnym o niewielkim nasileniu, wywołanym kilkukrotnym zwiększeniem stężenia krążących w krwiobiegu cytokin prozapalnych, a także białek ostrej fazy [5]. Oprócz zwiększenia stężenia cytokin obserwowanego w tkankach na skutek wystąpienia przewlekłego stanu zapalnego następuje również zwiększenie stężenia pozostałych markerów stanu zapalnego, do których należą np. składniki kaskady krzepnięcia, wśród których można wymienić: protrombinę oraz fibrynogen, a także pojawienie się infekcji wirusowych wywołanych m.in. wirusem cytomegalii (CMV) lub wirusem Epsteina-Barr (EBV) [6].

Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że łagodne przewlekłe stany zapalne mogą inicjować i zwiększać stopień zaawansowania procesu starzenia się organizmu, a więc stanowić przyczynę częstszego występowania chorób pojawiających się wraz z wiekiem. Obecnie wiadomo, że duże stężenie cytokin prozapalnych w surowicy sprzyja występowaniu chorób, które prowadzą do trwałej niepełnosprawności, a ostatecznie do zgonu.

Główne markery stanu zapalnego: IL-6, białko CRP, TNF- α

Charakterystyczne dla komórek podlegających procesom starzenia są zmiany w profilu wydzielniczym, gdzie można zaobserwować znaczące nasilenie sekrecji cytokin prozapalnych – przede wszystkim interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 8 (IL-8) oraz czynników wzrostu, m.in. czynnika martwicy nowotworu (*Tumor Necrosis Factor* – TNF- α).

IL-6 jest charakterystyczną cytokiną o działaniu wielokierunkowym i stanowi główny czynnik regulujący mechanizmy obronne. Pełni ważną rolę w regulacji odpowiedzi przeciwzakaźnej, a także w reakcji ostrej fazy białek zachodzącej w wątrobie, która stanowi element odporności nieswoistej, kiedy dochodzi do uszkodzenia tkanek oraz spełnia ważną funkcję w krwiotworzeniu. Wytwarzana jest głównie przez monocyty i makrofagi, co wiąże się z występowaniem jej dużego stężenia u osób

starszych, u których komórki częściej różnicują się według linii mieloidalnej [7, 16]. Dominacja linii mieloidalnej w różnicowaniu się komórek układu odpornościowego prowadzi do zwiększenia liczby makrofagów wydzielających cytokiny o właściwościach prozapalnych [8].

W reakcji ostrej fazy białek indukowanej przez IL-6 oraz inne mediatory powstaje wiele ważnych dla układu immunologicznego białek. Jednym z nich jest białko C-reaktywne (*C reactive protein* – CRP), którego większe stężenie sygnalizuje m.in.: uszkodzenie tkanek, zakażenie bądź reakcję zapalną, chorobę nowotworową. Podczas ostrego stanu zapalnego poziom tego białka w osoczu może zwiększyć się nawet 1000-krotnie. Białko to wykazuje powinowactwo do wielu różnych drobnoustrojów i pełni rolę tzw. opsonin – cząsteczek rozpoznających wzorce po przyłączeniu się do powierzchni drobnoustrojów. Ta rola ułatwia proces fagocytozy. CRP wykazuje także powinowactwo do chromatyny uwolnionej z obumarłych komórek, co zwiększa prawdopodobieństwo ochrony przed autoimmunizacją spowodowaną przez obecne w chromatynie autoantygeny.

Cząsteczki TNF biorą udział w regulacji wielu różnorodnych procesów, ale największy wpływ wywierają na niemal każdy element odpowiedzi immunologicznej. TNF- α to białko zdolne do eliminacji komórek nowotworowych. Wykazały to badania *in vitro*, które również potwierdzają, że TNF- α indukuje martwicę krwotoczną guzów wszczepionych zwierzętom doświadczalnym. Wytwarzany jest głównie przez monocyty i makrofagi. TNF- α należy do głównych cytokin odpowiedzi zapalnej i jest bardzo ważnym elementem odporności przeciwwakaźnej.

TNF- α działa na układ odpornościowy w sposób bezpośredni, a także pośredni przez stymulację uwalniania innych cytokin, np. IL-1, IL-6 oraz interferonów – INF- γ , INF- β . Współdziałając z innymi cytokinami, głównie IL-6 i IL-2, może stymulować proliferację i różnicowanie limfocytów B i T. Wzmaga cytotoksyczność monocytów i makrofagów, będąc jednocześnie jednym z mediatorów tej cytotoksyczności. Mobilizuje neutrofile, zwiększając ich zdolność do fagocytozy, jednocześnie pobudzając ich uwalnianie do szpiku. Aktywuje także te struktury do produkcji reaktywnych związków tlenowych i wzmaga ich właściwości bakteriobójcze i cytotoksyczne [9, 10].

Przewlekły stan zapalny jako czynnik ryzyka chorób

Obserwowane z powodu procesu starzenia się zmiany dotyczące limfocytów zarówno pod względem ilościowym, jak i morfologicznym i funkcjo-

nalnym mogą zainicjować występowanie wielu chorób bezpośrednio bądź pośrednio związanych z układem chłonnym.

Choroby metaboliczne

Jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych dotyczących wielu populacji świata jest otyłość występująca szczególnie u osób starszych. Jej wpływ na proces starzenia się układu immunologicznego jest związany z budową i funkcją tkanki tłuszczowej, która, oprócz tego, że składa się z komórek tłuszczowych, zawiera także komórki układu immunologicznego, przede wszystkim monocyty i makrofagi [11]. Wszystkie składniki tkanki tłuszczowej są aktywne metabolicznie, ale niektóre adipokiny są wydzielane jedynie przez adipocyty. Adipokiny to hormony regulujące m.in. procesy zapalne i metaboliczne oraz wzrost komórek [12]. Adipocyty są miejscem wydzielania wielu substancji bioaktywnych, np.: CRP, cytokin prozapalnych, takich jak: IL-6, IL-1, IL-2, TNF- α , INF- γ , a także leptyny i adiponektyny (hormonów wpływających na rozwój insulinooporności). Wyjaśnia to, dlaczego otyłość jest związana z łagodnym przewlekłym stanem zapalnym i pozwala zrozumieć czynny udział tkanki tłuszczowej w powstawaniu odpowiedzi zapalnej. Otyłość indukuje także inne choroby, w przebiegu których jest obserwowana obecność łagodnego przewlekłego stanu zapalnego, takich jak cukrzyca typu 2 i choroba niedokrwienna serca [13].

W badaniach analizujących łącznie wszystkie elementy zespołu metabolicznego zaobserwowano dodatnią korelację między tymi elementami a stężeniem CRP. Porównania stężenia markerów stanu zapalnego u osób z nadwagą i pacjentów otyłych cierpiących na zespół metaboliczny wskazały, że w przypadku drugiej z grup były one znacząco większe [14].

Związana z metabolizmem metaboliczna teoria starzenia (zwana również teorią zatrucia) tłumaczy, że wraz z wiekiem w komórkach niedzielących się jest magazynowana żółtobrunatna substancja, tzw. lipofuscyna, która jest barwnikiem tłuszczowym z grupy ceroidów odkładanych wewnątrz lizosomów komórek nerwowych, tłuszczowych, hepatocytach, a także w kardiomiocytach i komórkach nerek i nadnerczy. Jej stężenie wskazuje na intensywność wydzielania wolnych rodników oraz zdolność ich neutralizowania na drodze enzymatycznej albo z udziałem drobnocząsteczkowych antyoksydantów, jakimi są np. witamina C, E i glutation. Stanowi ona wewnątrzkomórkowy marker starzenia. Bardzo duże stężenie tej substancji wskazuje na zaawansowany stopień tego procesu [15].

Inne choroby

Eshler stwierdził, że obecność IL-6 ściśle wiąże się z procesem starzenia i występowaniem chorób u osób starszych [16].

Każda z wydzielanych podczas stanu zapalnego cytokin wpływa na ryzyko wystąpienia określonej jednostki chorobowej. Dotychczasowe badania wykazały, że IL-6 może uczestniczyć w rozwoju niektórych stanów patologicznych – m.in. ma związek z patogenezą proliferacyjnego kłębkowego zapalenia nerek. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów duże stężenie IL-6 obserwuje się w surowicy, a także w płynie maziowym torebek stawowych. W przebiegu stanu zapalnego stężenie IL-6 we krwi może zwiększyć się nawet 100-krotnie, w związku z czym można uznać tę cytokinę za wczesny i czuły, ale nieswoisty wskaźnik stanu zapalnego [9].

Duże stężenie IL-6 jest związane z większą umieralnością wśród osób starszych, głównie przez zwiększenie występowania nowotworów, których powstawanie stymuluje IL-6 przez oddziaływanie na wzrost komórek białaczkowych i komórek śródbłonna. Najczęściej występującym nowotworem układu chłonnego u osób starszych, którego mechanizm powstawania wiąże się z nieprawidłowym stężeniem IL-6 jest szpiczak mnogiej [17]. Pierwsze próby kliniczne wykazały, że przeciwciała skierowane przeciwko IL-6 skutecznie zatrzymywały proliferację komórek szpiczaka *in vivo*, a toksyny połączone z cytokiną wykazały selektywną toksyczność dla IL-6. Zauważono też, że IL-6 staje się czynnikiem wzrostu w przypadku niektórych nowotworów litych, np. czerniaka, raka sutka, nowotworu gruczołu krokowego lub raka pęcherza. Dodatkowym problemem związanym z dużym stężeniem IL-6 jest jej zdolność do indukowania u takich pacjentów zjawisk autoimmunizacyjnych [10].

Działanie IL-6 przyczyniające się do powstawania chorób układu krążenia, a także rozwoju niedokrwistości, która jest stanem powszechnie występującym u osób chorujących przewlekle, wiąże się m.in. z hormonem peptydowym zwanym hepcydyną, która reguluje gospodarkę żelaza w komórkach wątrobowych. IL-6 stymuluje wytwarzanie tego hormonu [18]. Odgrywa również ważną rolę w patofizjologii miażdżycy.

Nadprodukcję cytokiny IL-6 wiąże się także z odkładaniem się tzw. β -amyloidu w naczyniach mózgowych – toksycznej substancji powstającej w wyniku mutacji genu *SORL1*, który koduje białka biorące udział w pozbywaniu się swoistych cząsteczek zanim przekształcą się one w β -amyloid. Przeprowadzone dotąd badania wskazują również na to, że niewłaściwe stężenie IL-6 zaburza home-

ostazę komórek kostnych – osteoklastów i osteoblastów, co sprzyja rozwojowi osteoporozy [19]. Zauważono również, że u osób predysponowanych genetycznie do mniejszej stymulacji wytwarzania IL-6 istnieje mniejsze ryzyko zachorowania na wspomniane wyżej choroby [20].

Biorąc pod uwagę ogólnoustrojową toksyczność TNF- α w przebiegu niektórych chorób zakaźnych, należy pamiętać, że jego duże stężenia mogą być niebezpieczne. W przebiegu ciężkiego zakażenia meningokokami duże stężenie TNF- α w osoczu krwi wiąże się z gorszym rokowaniem.

Na ostateczne efekty biologiczne wpływa przede wszystkim ilość oraz intensywność produkcji TNF- α . Gwałtowne wydzielanie tego białka zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia wstrząsu septycznego, a także niewydolności wielu narządów, co może ostatecznie prowadzić do zgonu. Szkodliwa rola czynnika martwicy jest widoczna w chorobach autoimmunizacyjnych, procesie odrzucania przeszczepów oraz reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi oraz w przebiegu AIDS. Wpływa też pośrednio na występowanie insulinooporności w cukrzycy, niewydolności krążenia, a także na występowanie zapalenia trzustki. Oprócz tego na skutek dużego stężenia TNF- α we krwi dochodzi do zwiększenia ilości wydzielanych hormonów katabolicznych, zespołu przeziębienia, krwotoku w obrębie nadnerczy, co doprowadza do ich niewydolności, ostrej niewydolności oddechowej oraz martwicy pojawiającej się w części przewodu pokarmowego i rozszanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Dodatkowo przyczynia się do zwiększenia temperatury ciała.

Przewlekłe występujące podwyższone stężenie TNF- α powoduje kacheksję, czyli wyniszczenie. Długotrwałe wydzielanie niewielkich ilości czynnika martwicy wywołuje obniżenie masy ciała spowodowane przede wszystkim jadłowstrętem, rozpad białek oraz lipidów, powiększenie wątroby i śledziony, a także zmiany zapalne w ścianie wewnętrznej tętnic prowadzące przede wszystkim do zmian miażdżycopodobnych [9].

Zbyt duże stężenie cytokin prozapalnych pojawiające się podczas stanu zapalnego przyczynia się m.in. do uwolnienia tzw. PAI-1, czyli inhibitora aktywatora plazminogenu (*Plasminogen activator inhibitor 1*). Plazmina jest ostatecznym produktem działalności układu fibrynolitycznego. Jest to wysoko aktywny biologicznie enzym, który oprócz fibryny trawi wiele różnorodnych białek występujących w osoczu i płynach ustrojowych, a także w obrębie pojedynczych komórek i w tkance łącznej. Celem procesu fibrynolizy jest zatem związanie z fibryną jednocześnie czynników aktywujących plazminogen oraz ich inhibitorów, dzięki czemu tworzy się zakrzep włóknikowy [21]. PAI-1 jest silnym inhibi-

torem fibrynolizy, który zatrzymuje główną reakcję układu fibrynolitycznego, jaką jest przekształcenie nieaktywnego plazminogenu w aktywną plazminę. Zaburzenie jego wydzielania nasilone przez TNF- α uniemożliwia rozpuszczanie się skrzepów, co może skutkować m.in. zawałem serca [22].

Oprócz PAI-1 cytokiny prozapalne oraz czynniki wzrostu działają stymulująco na zwiększenie wydzielania endoteliny (ET) – endogennego peptydu o właściwościach naczynioskurczowych umiejscowionego w większości tkanek ludzkich, który wpływa na żywotność, wzrost i różnicowanie się wielu typów komórek [23]. Ważne znaczenie w rozwoju embrionalnym i przebudowie tkanek ma jedna z 3 izoform endoteliny, a mianowicie ET-1. Zwiększenie stężenia peptydu odnotowuje się w patogenezie wielu chorób ogólnoustrojowych oraz w przypadku chorób przebiegających z włóknieniem. Wynikiem zwiększonej ekspresji ET-1 jest brak apoptozy miofibroblastów, co może wywołać stan włóknienia tkanek. Zaburzenia czynności wywołane nadmierną ekspresją tego peptydu prowadzą do zainicjowania stanu zapalnego [24]. W procesie kancerogenezy endotelina wpływa na dynamikę rozwoju nowotworów złośliwych [25].

W czasie trwania przewlekłego stanu zapalnego związanego np. z takimi jednostkami chorobowymi, jak: gruźlica, trąd, toczeń układowy rumieniowaty, magazynowanie się w różnych narządach złogów bogatych w amyloid A – surowicze białko amyloidu o podobnych właściwościach, jakie ma białko CRP, wpływa na występowanie bardzo poważnych powikłań podczas chorób związanych z takimi organami, jak m.in. śledziona, wątroba lub nerki [19].

Przeprowadzone dotychczas badania wskazują na związek stężenia białka CRP ze zwiększeniem występowania zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu [26].

Podsumowanie

Starzenie się to naturalny, nieodwracalny proces postępujący wraz z wiekiem. Podstawą jego przebiegu jest powstawanie w organizmie człowieka wielu zmian strukturalno-czynnościowych oraz różnych procesów patologicznych. Ma charakter indywidualny i jest uwarunkowany cechami biologicznymi, psychicznymi i społecznymi [27].

Jedną z cech starzenia organizmu jest występowanie podprogowego przewlekłego stanu zapalnego, który łączy się z pobudzeniem wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak m.in. IL-1, IL-6 lub TNF- α , wydzielanych głównie przez komórki odpowiedzi nieswoistej, co obserwuje się zwłaszcza u osób chorujących na osteoporozę, chorobę nie-

dokrwienną serca, choroby neurodegeneracyjne i wśród diabetyków (typ 2 cukrzycy) [28].

Liczne badania wskazują na związek zwiększenia stężenia IL-6 z wiekiem [29–33], ale w wielu przypadkach ich niejednoznaczność w kwestii wpływu na procesy starzenia się może wynikać z tego, że nie poznano jeszcze dokładnie zależności związanych z komórkowym i molekularnym podłożem zmian w profilu cytokinowym występujących wraz z wiekiem. IL-6 jest wydzielana przez takie komórki, jak m.in.: monocyty, makrofagi, limfocyty T i B, komórki śródbłonna i fibroblasty. Zachodzące na skutek starzenia zmiany, oddziałujące także na liczbę i umiejętności wydzielnicze komórek, które odpowiadają za produkcję cytokin, mogą powodować rozbieżności w wynikach badań. Nie ulega jednak wątpliwości, że większe stężenie IL-6 pojawiające się u potencjalnie zdrowych osób wraz z wiekiem może stanowić marker zespołów chorobowych, których skutkiem może być występująca w ciągu kilku lat utrata sprawności [2].

Coraz częściej naukowcy skłaniają się ku hipotezie zakładającej, że łagodne stany zapalne mogą indukować procesy starzenia, a także być przyczyną wielu chorób występujących u osób starszych. Udowodnienie powyższego wymaga przeprowadzenia dalszych badań [28]. Jednak już teraz można stwierdzić, że obecność dużego stężenia cytokin prozapalnych w surowicy prawdopodobnie przyczynia się do zwiększonego ryzyka zgonu oraz zaburzenia funkcjonowania ludzi starszych.

Przeprowadzone dotąd badania miały na celu m.in. identyfikację czynników prozapalnych oraz określenie ich wpływu na organizm człowieka. W wielu z nich udowodniono zwiększenie stężenia markerów stanu zapalnego wraz z postępowaniem choroby. Ze względu na częste występowanie przewlekłego stanu zapalnego u osób starszych, które nie rzadko zmagają się z kilkoma chorobami jednocześnie, bardzo ważne jest poszukiwanie nowych, przede wszystkim skutecznych metod leczenia stanu zapalnego w zależności od zaawansowania procesu. W przypadku zapalnych chorób jelit zastosowanie mają terapie biologiczne opierające się na wprowadzaniu przeciwciał skierowanych przeciwko działaniu cytokin prozapalnych [34].

Homeostaza układu immunologicznego zapewnia odpowiednią barierę chroniącą przed wieloma czynnikami wpływającymi na występowanie chorób oraz przed nasilonymi procesami starzenia. W związku z tym bardzo ważny jest dokładny wywiad z pacjentem, uwzględniający ogólny stan zdrowia oraz stan jamy ustnej, aby móc właściwie zdiagnozować źródło stanu zapalnego.

Skuteczna interwencja medyczna, działania profilaktyczne oraz edukacja pacjentów na temat odpowiedniego żywienia, aktywności fizycz-

nej, a także postępowania adekwatnego do stanu zdrowia powinna przyczynić się do redukcji stanu zapalnego i tym samym ułatwić proces leczenia i regeneracji. Jest to o tyle ważne, że dynamicznie zwiększa się i nadal będzie się zwiększać w najbliższych latach liczba osób starszych w populacji, w związku z tym problem przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu będzie dotyczył coraz większej liczby osób. W ramach diagnostyki, szczególnie osób w średnim wieku i starszych, warto zatem zwrócić uwagę na swoiste markery stanu

zapalnego, skupiając się na wzmocnieniu układu immunologicznego, aby był w stanie zrównoważyć obecność cytokin pro- i przeciwzapalnych w organizmie.

Lepsze zrozumienie zaburzeń związanych z obecnością stanu zapalnego, a tym samym poznanie mechanizmów przeciwdziałania temu zjawisku na wczesnym etapie, tj. od chwili pojawienia się, pomoże uniknąć chorób, przyczyni się do poprawy jakości życia oraz zmniejszy liczbę osób niepełnosprawnych.

Podziękowania. Serdecznie dziękuję prof. dr hab. Grażynie Jasieńskiej za pomoc merytoryczną w czasie przygotowywania publikacji.

Piśmiennictwo

- [1] Urbanowicz I., Nahaczewska W., Pawlik-Stacherzak J., Woźniak M.: Starzenie się limfocytów i jego wpływ na rozwój przewlekłej białaczki limfocytowej. *Diag. Lab.* 2013, 49(2), 137–144.
- [2] Czepulis N., Tobis-Wieczorkowska K.: Interleukina 6 a długowieczność. *Now. Lek.* 2013, 82(1), 97–100.
- [3] Fagiolo U., Cossarizza A., Scala E., Fanales-Belasio E., Ortolani C., Cozzi E., Monti D., Franceschi C., Paganelli R.: Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur. J. Immunol.* 1993, 23(9), 2375–2378.
- [4] Franceschi C., Valensin S., Bonafe M., Paolisso G., Yashin A.I., Monti D., De Benedictis G.: The network and remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp. Gerontol.* 2000, 35(6–7), 879–896.
- [5] Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G.: Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2000, 908, 244–254.
- [6] Pawelec G., Derhovanessian E., Larbi A., Strindhall J., Wikby A.: Cytomegalovirus and human immunosenescence. *Rev. Med. Virol.* 2009, 19, 47–56.
- [7] Wardzyńska A., Kowalski M.L.: Starzenie się układu odpornościowego a alergologia u osób w podeszłym wieku. *Alert. Astma Immun.* 2009, 14, 239–247.
- [8] Woodland D.L., Blackman M.A.: Immunity and age: living in the past? *Trends Immunol.* 2006, 27, 303–307.
- [9] Gołąb J., Jakóbisiak M., Firczuk M.: Cytokiny. [W:] *Immunologia*. Red.: Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa T. Nowe wydanie. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2014, s. 157–197.
- [10] Gołąb J., Jakóbisiak M.: Rozpoznawanie drobnoustrojów przez nieswoiste mechanizmy odporności. [W:] *Immunologia*. Red.: Gołąb J., Jakóbisiak M., Lasek W., Stokłosa T. Nowe wydanie. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2014, s. 222–237.
- [11] Frayn K.N., Karpe F., Fielding B.A., Macdonald I.A., Coppack S.W.: Integrative physiology of human adipose tissue. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003, 27, 275–288.
- [12] Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W.: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004, 145, 2273–2282.
- [13] Marti A., Marcos A., Martinez J.A.: Obesity and immune function relationships. *Obes. Rev.* 2001, 2, 131–140.
- [14] Bairey Merz C.N., Shaw L.J., Reis S.E., Bittner V., Kelsey S.F., Olson M., Johnson B.D., Pohost G.M., Lerman A., Quyyumi A.A., Sopko G.: WISE Investigators. Insights from the NHLBI – Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: gender differences in presentation, diagnosis and outcome with regard to gender – based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47(3 Suppl), 21–29.
- [15] McIlwain D.L., Hoke V.B.: The role of the cytoskeleton in cell body enlargement, increased nuclear eccentricity and chromatolysis in axotomized spinal motor neurons. *BMC Neurosci.* 2005, 6, 19.
- [16] Eshler W.B.: Interleukin 6: a cytokine for gerontologists. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993, 41(2), 176–181.
- [17] Fulop T., Larbi A., Douziech N., Levesque I., Varin A., Herbein G.: Cytokine receptor signaling and aging. *Mech. Ageing Dev.* 2006, 127, 526–537.
- [18] Ganz T.: Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003, 102, 783–788.
- [19] Maggio M., Guralnik J.M., Longo D.J., Ferruci L.: Interleukin 6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006, 61(6), 575–584.
- [20] Galioto A., Dominguez L.J., Pineo A., Ferlisi A., Putignano E., Belvedere M., Costanza G., Barbagallo M.: Cardiovascular risk factors in centenarians. *Exp. Gerontol.* 2008, 43(2), 106–113.
- [21] Bomski H.: Podstawowe laboratoryjne badania hematologiczne. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.
- [22] Wiman B., Hamsten A.: The fibrinolytic enzyme system and its role in the etiology of thromboembolic disease. *Thromb. Haemost.* 1990, 16, 207–215.

- [23] Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S., Kasuya Y., Miyuchi T., Goto K., Masaki T.: The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 2863–2867.
- [24] Garncarczyk A., Jurzak M., Gojniczek K.: Charakterystyka endogennych peptydów – endoteliny i ich rola w procesach chorobowych przebiegających z włóknieniem tkanek. *Wiad. Lek.* 2008, 61(4–6), 126–134.
- [25] Kun T., Dąbrowski R.: Endoteliny w regulacji funkcji układu krążenia. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2002, 4, 149–155.
- [26] Blase G.J., Ridker P.M.: Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Cir. Res.* 2001, 89, 763–771.
- [27] Kędziora-Kornatowska K.: Biologiczne aspekty starzenia się organizmu. [W:] *Kompedium pielęgnowania pacjentów w wieku starszym*. Red.: Kędziora-Kornatowska K., Muszalik M., Lublin 2007, s. 3–8.
- [28] Licastro F., Gromaldi L.M.E., Bonafe M., Martina Ch., Olivieri F., Cavallone L., Giovannetti S., Masliah E., Franceschi C.: Interleukin 6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiol. Aging* 2003, 24, 921–926.
- [29] Albani D., Batelli S., Polito L., Prato F., Pesaresi M., Gajo G.B., De Angeli S., Zanardo A., Galimberti D., Scarpini E., Gallucci M., Forloni G.: Interleukin 6 plasma level increases with ages in an Italian elderly population ("The Treviso Longeva" – Terlong – study) with sex – specific contribution of *rs1800795* polymorphism. *Age (Dordr)* 2009, 31(2), 155–162.
- [30] Ferrucci L., Corsi A., Lauretani F., Bandinelli S., Bartali B., Taub D.D., Guralnik J.M., Longo D.L.: The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005, 105(6), 2294–2299.
- [31] Giuliani N., Sansoni P., Girasole G., Vescovini R., Passeri G., Passeri M., Pedrazzoni M.: Serum interleukin 6, soluble interleukin 6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age – and menopause – related changes. *Exp. Gerontol.* 2001, 36(3), 547–557.
- [32] Palmeri M., Misiano G., Malaguarnera M., Forte G.I., Vaccarino L., Milano S., Scola L., Caruso C., Motta M., Maugeri D., Lio D.: Cytokine serum profile in a group of Sicilian nonagenarians. *J. Immunoass. Immunoch.* 2012, 33(1), 82–90.
- [33] Arai Y., Hirose N., Nakazawa S., Yamamura K., Shimizu K., Takayama M., Ebihara Y., Osono Y., Homma S.: Lipoprotein metabolism in Japanese centenarians: effects of apolipoprotein E polymorphism and nutritional status. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001, 49(11), 1434–1441.
- [34] Shepela C.: The safety of biologic agents in the treatment of inflammatory bowel disease. *Minn. Med.* 2008, 91, 42–45.

Adres do korespondencji:

Magdalena K. Jabłońska
ul. Grzegórzecka 20
31-531 Kraków
e-mail: m.jablonska1989@gmail.com

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.01.2015 r.

Po recenzji: 28.01.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 2.02.2015 r.

Received: 24.01.2015

Revised: 28.01.2015

Accepted: 2.02.2015